

Estudos preliminares da interação do complexo dimetálico tetrakis(acetato)clorodirutênio(II,III) com apo-transferrina humana

Rute N. F. Sanches* (PG), Denise de Oliveira Silva (PQ)

Instituto de Química, Universidade de São Paulo - Av. Prof. Lineu Prestes, 748, 05508-000, São Paulo (SP), Brasil.
*rute.sanches@usp.br

Palavras Chave: *transferrina, rutênio, metalofármaco, antitumoral.*

Introdução

Compostos de rutênio são uma promissora alternativa para tratamento de câncer. O nosso grupo de pesquisa tem estudado o comportamento de metalofármacos de rutênio que apresentam um centro dimetálico de valência mista ($\text{Ru}_2(\text{II,III})$) com ligantes carboxilatos coordenados nas posições equatoriais, estabilizando a ligação metal-metal, e ligantes cloreto nas posições axiais. Os carboxilatos são fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINEs). Recentemente, verificamos que o complexo $[\text{Ru}_2(\text{lbp})_4\text{Cl}]$, onde lbp=ibuprofenato exibe atividade antiproliferativa *in vitro* para células C6 de glioma de rato – modelo para o tumor cerebral humano glioblastoma multiforme, GBM [1]. Para avaliar o comportamento dessas espécies no meio biológico, estudos de interação entre os metalofármacos e possíveis alvos biológicos como proteínas (albumina humana) e aminoácidos têm sido realizados no grupo. O objetivo do presente trabalho é avaliar a interação do precursor destes metalofármacos, o complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{CH}_3\text{COO})_4]$, com apo-transferrina (apo-Tf) humana. A transferrina é a proteína do plasma sanguíneo responsável pelo transporte de ferro no corpo humano. Em razão das similaridades entre ferro e rutênio e da maior demanda por ferro pelas células tumorais, acredita-se que essa proteína desempenhe um papel primordial no transporte e na entrega de rutênio-fármacos às células tumorais. O precursor foi escolhido para os estudos prévios uma vez que é mais solúvel do que os derivados com FAINEs e o entendimento de sua interação com a biomolécula poderá auxiliar na elucidação futura das interações dos metalofármacos dele derivados.

Resultados e Discussão

Os experimentos realizados consistiram em acompanhar a reação entre o complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{CH}_3\text{COO})_4]$ e apo-transferrina humana por meio de espectroscopia de absorção eletrônica UV-VIS. Soluções do complexo e de apo-Tf foram misturadas na razão molar Ru_2 : apo-Tf igual a 1:1, e a variação espectrofotométrica foi registrada para o intervalo de comprimento de onda de 190 a 1100

nm, em intervalos de tempo variáveis até completar 19 h. Investigou-se a interação entre as espécies para dois valores distintos de pH: 7,4 e 5,5, em meios tamponados. A espécie inicial apresenta uma banda em 419 nm que pode ser atribuída à transição eletrônica $\pi(\text{Ru}-\text{O}) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$. Em pH 7,4, observa-se o deslocamento da banda de 419 para 428 nm e o surgimento de novas bandas em 350 nm e 547 nm. Em pH 5,5, o comportamento espectrofotométrico é similar, porém a banda em 547 nm aparece imediatamente após a mistura das soluções, indicando uma reação mais rápida do que aquela que ocorre em pH 7,4. A análise dos resultados indica que: (1) o complexo interage com a proteína tanto em meio de pH 7,4 quanto em meio de pH 5,5; (2) a estrutura em gaiola do complexo é mantida após a coordenação à proteína, conforme evidenciado pela manutenção da absorção em ~ 419 nm; (3) o produto da reação é estável por um período entre 30 min e 2 h em pH 7,4, e entre 30 min e 3 h em pH 5,5; (4) a reação em pH 5,5 é mais rápida no início, provavelmente porque a proteína apresenta uma conformação que favorece a cinética da reação de ligação do complexo; (5) uma nova banda de absorção em 490 nm observada em pH 5,5 pode indicar que o complexo esteja ligando-se à proteína por um sítio diferente.

Conclusões

O complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}(\text{CH}_3\text{COO})_4]$ interage com a apo-Tf humana mas conserva sua estrutura em gaiola, o que sugere interação axial com sítios da proteína. A interação pode depender do pH do meio, conforme mostram os diferentes dados obtidos para pH 7,4 e 5,5, nos quais a própria proteína apresenta diferentes conformações. O fato de o complexo interagir com apo-Tf sem perda dos ligantes equatoriais é um dado interessante para os metalofármacos derivados deste precursor, nos quais os ligantes equatoriais são FAINEs.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ de Oliveira Silva, D. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* **2010**, 10, 312.